Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel (Vorsteher: Professor Robert Bing)

Vergleichend-kritische Darstellung der verschiedenen Auffassungen über die Pathogenese der Folgezustände der Encephalitis epidemica

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Else Rolef

aus

Widdig bei Bonn

1934

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Bing

Tag der Promotion: 6 Juli 1934

Drucklegung genehmigt:

Basel, den 27. Juli 1934

Prof. E. Ludwig, d. Z. Dekan

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Lieben

in Dankbarkeit!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546709_0102

Wenn wir die gesamte Literatur überblicken, sehen wir, daß durchschnittlich 50 % aller akuten epidemischen Encephalitiden in ein chronisches amyostatisches Stadium übergehen, bezw. daß sich an 50 % aller epidemischen Encephalitisfälle ein chronisches Stadium anschließt. Diese beiden Ausdrucksweisen bilden schon ein Thema der Diskussion über die Pathogenese der Folgeerscheinungen der Encephalitis epidemica. Sind diese der Ausdruck eines Folge-Zustandes oder sind sie der Ausdruck eines chronischen Prozesses? Hieran schließt sich die weitere Fragestellung: Wenn sich in den Erscheinungen ein Prozeß darstellt, ist es dann ein neuer, der selbständig nach Ablauf des akuten Stadiums begonnen hat, haben wir es mit einer Nachkrankheit, einer Metencephalitis analog der Metalues zu tun, oder ist es die langsam progrediente Wirkung der vorhandenen Noxe, die schon das akute Stadium verursacht hat, wenn auch in anderer Form. Die das akute Stadium verursachende Noxe hätte nach der heutigen Ansicht der meisten Autoren ihren Ursprung in der Wirkung eines ultravisiblen Virus und seiner Toxine.

Es sind jetzt ungefähr 15 Jahre her, also 2 Jahre, nachdem die ersten Fälle akuter Encephalitis lethargica von *Economo* beschrieben worden sind, daß man die Feststellung einer sonderbaren Erkrankung machte, die nach kürzerem oder längerem Zwischenraum nach der akuten Encephalitis epidemica auftrat. Es bot sich ein der *Parkinson*schen Krankheit ähnliches Bild und man faßte die Erscheinung zusammen unter den Namen: Parkinsonismus, striärer *(Vogt)*, amyostatischer *(Strümpell)* und dystonischer *(Sterz)* Symptomenkomplex. Man dachte auch im Anfang an echte Paralysis agitans, was aber bald widerlegt werden konnte. Im Laufe der Jahre stellte man fest, daß auch Hyperkinesen und chronische Krampferscheinungen, wie z. B. myoklonische Zuckungen, choreatische und choreiforme Erscheinungen, torsionsdystonische Bewegungen, athetotische Symptome, auch Tics, zu dem Bild der postencephalitischen Störungen gehören. Es würde im Rahmen dieser

Arbeit zu weit führen, auf die vielen einzelnen Störungen einzugehen oder auch sie überhaupt nur zu erwähnen.

Kurz sei nur ein postencephalitischer Folgekomplex, der mehr in das Gebiet der Psychiatrie hineinreicht und fast nur bei Kindern auftritt, erwähnt; es handelt sich um Charakterveränderungen, die sich in antisozialen Tendenzen und sexueller Aggressivität äußern; ferner psychomotorische Unruhen höchsten Grades, auch intellektuelle Zurückgebliebenheit. Den Parkinsonismus findet man bei Jugendlichen seltener. Das Wesentliche des abnormen Verhaltens liegt nach *Spatz* in der Stärke und topischen Artung des organischen Krankheitsprozesses; von der Wesensanomalie meint *Bonhoeffer* bereits 1922, daß sie der Ausdruck einer gestörten Konkordanz zwischen neencephalen und paläencephalen Hirnteilen sei, die bei nicht vollendeter Hirnreife anders in Erscheinung treten als bei Erwachsenen. Man vermutet, daß besonders bei jugendlichen Kranken die Diaschise zwischen Triebhemmungsapparaten und den höheren Bewußtseinsapparaten die hauptsächlichste Ursache dieser Störung sein kann. Die Ursache der psychomotorischen Unruhe ist wahrscheinlich ein auf die Rinde in ihrem frontalen und präfrontalen Abschnitte ausgeübter Reiz. Soviel sei über die Grundlagen dieses Komplexes gesagt.

Wie schon erwähnt, schließt sich das chronisch amyostatische Stadium entweder unmittelbar an das akute Stadium an, oder es tritt erst nach einem sogenannten freien Intervall auf. Dieses freie Intervall ist aber meist ausgefüllt von leichteren Störungen, wie Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit und Reizbarkeit, so daß es von *Stern* als pseudoneurasthenisches Stadium bezeichnet wird. Seine Dauer kann Monate — bis mehrere Jahre — lang sein, und langsam entwickeln sich in ihm die ersten Zeichen des Ueberganges in das chronische Stadium. Auch können in dieser Zeit echte Narben- oder Restsymptome des akuten Stadiums zutage treten, wie man das z. B. von der cerebralen Fettsucht oder der Makrogenitosomie annimmt.

Ich komme jetzt zu der eigentlichen Frage meines Themas. Da die ersten Auseinandersetzungen über die Pathogenese der Folgezustände bei der Auswertung anatomischer Befunde, wie sie von verschiedenen Autoren erhoben wurden, entstanden, will ich damit beginnen, über die Grundzüge jeweiliger anatomischer Befunde zu berichten.

Restzustand.

Im Jahre 1919 erhob *Trétiakoff* den überraschenden Befund, daß in mehreren *Parkinson*fällen nichts weiter entdeckt werden konnte, als ein Zellausfall in der Substantia nigra, und nicht im Striatum und Pallidum, wie man den klinischen Erscheinungen nach erwartet hatte. *Trétiakoffs* Befund wurde in Frankreich von *Pierre-Marie, Lhermitte* und *Cornil, Foix, Souques* und *Achard* nachgeprüft und zum Teil auch bestätigt. 1921 machte *K. Goldstein* unabhängig von den ersteren Untersuchungen ähnliche Feststellungen bei mehreren Fällen, die klinisch eine Paralysis agitans sine agitatione nach Encephalitis epidemica aufwiesen. Auch sein Hauptbefund ist eine schwere Veränderung der Substantia nigra, eine Atrophie. Mikroskopisch war eine bedeutende Vermehrung der Gliazellen auffallend, während Ganglienzellen nur sehr spärlich vorhanden waren. Die großen Gliazellen sind zum Teil mit dem charakteristischen Pigment der Substantia nigra vollgestopft. Die erhaltenen Ganglienzellen haben ihre *Nissl*schollen fast ganz eingebüßt und sind stärker wie sonst mit Pigment gefüllt. Die Gefäße weisen eine ganz geringe Infiltration aus rundlichen Elementen auf. Wir haben es also, kurz zusammengefaßt, mit einem Zugrundegehen der funktionell wichtigen Elemente der Substantia nigra, der Ganglienzellen, und einer narbigen Veränderung des Gewebes zu tun. Gegenüber diesem groben Befund waren die Veränderungen am übrigen Gehirn, speziell auch im Striatum, Pallidum, Nucleus ruber und Nucleus dentatus so gering, daß man zweifeln kann, wie weit sie als pathologisch anzusprechen sind. Diese Befunde wurden 1922 an zwei Fällen von *Spatz* bestätigt und 1923 ihre Regelmäßigkeit an Hand von 18 von *Lucksch* und *Spatz* untersuchten Fällen nachgewiesen. Die Veränderungen in der Substantia nigra fanden sich konstant und in großer Intensität, während sich an den übrigen Prädilektionsstellen der Encephalitis epidemica wie z. B. im medioventralen Thalamusgebiet, im Höhlengrau des 3. Ventrikels und des Aquäduktus oder sonst im Zentralnervensystem keine oder nur geringgradige Veränderungen vorfanden. Makroskopisch war eine Verwaschenheit des schwarzen Bandes und eine Atrophie dieses Gebietes erkennbar. Mikroskopisch konnte eine lückenlose Reihe zusammengestellt werden, angefangen von Bildern, die sich an das akute Stadium anschlossen mit perivaskulären Infiltraten, freien Infiltrazellen im Gewebe, diffusen und herdförmigen Gliawucherungen

frischen Charakters und charakteristischer Pigmentablagerung mit schon erkennbarem sogar ganz erheblichem Nervenzellausfall in der schwarzen Zone der Substantia nigra bis zu den letzten Endbildern, bei denen die so typischen bandförmig angeordneten, dunkelpigmentierten Ganglienzellgruppen der schwarzen Zone durch eine Glianarbe ersetzt sind; hierbei sind nur noch ganz vereinzelte Ganglienzellen aufzufinden; nirgends ist eine Erscheinung von frischer Entzündung oder Gliawucherung mehr zu entdecken.

Aus diesen Befunden zieht *Spatz* für die Pathogenese folgende Schlüsse: Er faßt die an der Substantia nigra gefundenen Veränderungen als einfache Resterscheinungen auf. Die Gliawucherung ist eine Teilerscheinung der entzündlichen Reaktion des Stromas, ebenso die Gefäßveränderungen. Die Zerfallserscheinungen an den Nervenzellen und die Abbauprodukte, das Pigment und Fett, sind Zeichen der vom Entzündungsprozeß abhängigen Degeneration des Parenchyms. Mit dem Zurücktreten der entzündlichen Erscheinungen kommt der Ausfall der Nervenzellen immer stärker zum Ausdruck. Der Parkinsonismus sei analog den spastischen Erscheinungen bei Pyramidalläsionen als Ausdruck einer meist allmählich sich entwickelnden Enthemmung von Zentren aufzufassen, die dem extrapyramidalen System untergeordnet sind. Der Nigraausfall muß längere Zeit zurückliegen, da eine gewisse Zeit notwendig ist, damit die Symptome des Parkinson zur Ausbildung gelangen. Ich möchte hier *Sterns* Einwände gegen diesen Vergleich mit Spasmen bei Pyramidalläsionen für richtig halten; denn wie *Stern* sagt, gehen jenen Lähmungen voraus, den postencephalitischen Erscheinungen jedoch nicht, jenen ist therapeutisch weitgehend vorzubeugen, diese sind unbeeinflußbar. *Stern* betont weiter, daß gegen die Hauptbedeutung der Substantia nigra spricht, daß keine Parallelität zwischen Schwere der Nigraveränderungen und Schwere der amyostatischen Symptome besteht, was *Spatz* aber dadurch zu widerlegen glaubt, indem er neben Sitz und Stärke der erkennbaren Strukturveränderungen dem Tempo und der Dauer des Prozesses, sowie der Gesamtkonstitution des Individuums und der Spezialkonstitution der betreffenden Hirnteile sowie dem Lebensalter einen besonderen Einfluß zuschreibt. Er stellt die Hypothese auf, daß die Substantia nigra dem Pallidum untergeordnet ist, daß eine Läsion der Substantia nigra das Pallidum an der Entäußerung seiner Impulse hindert und damit auch

gleichzeitig das Striatum ausschaltet. Nur der Weg über den Thalamus und das Corpus subthalamicum steht nach Ausschaltung der Substantia nigra noch offen. *Stern* dagegen und *Wimmer* glauben, daß die Amyostase nicht allein durch die Zerstörung der Substantia nigra bedingt ist, sondern daß Läsionen in anderen Gebieten der basalen Ganglien, besonders des Pallidums hierbei eine Rolle spielen. Weiterhin, und auch hier möchte ich mich *Stern* anschließen, hält er nach der *Spatz*schen Theorie die Fälle von chronischer Encephalitis nicht für erklärbar, die sich nach ganz leichtem akuten Stadium oder scheinbar von selbst entwickeln; eine Tatsache, die für 5 % aller Fälle feststeht.

Die Auffassung eines postencephalitischen Zustandes würde ferner unterstützt durch die Tatsache, daß im akuten Stadium Verklebungen und Verwachsungen der Meningen Störungen in der Zirkulation des Hirnwassers, insbesondere der Liquorresorption bewirkten, so daß es zu einem dauernden Druck auf das Gehirn, evtl. nur bestimmte Teile, und damit zu einer dauernden Schädigung kommt. Die encephalographischen und ventrikulographischen Ergebnisse von *Klauber* aus der *Förster*schen Klinik könnten darauf hinweisen. Verfasser berichtet von 7 Fällen von Rest- bezw. Späterscheinungen der Encephalitis epidemica. In allen 7 Fällen fand er Hirndrucksteigerungen neben den parkinsonistischen. Bei der Lufteinblasung, die in Mengen von 100 bis 130 ccm erfolgte, ergaben die Röntgenaufnahmen eine ganz gute Füllung der basalen Zisternen und der Konvexität, doch keine Füllung des Ventrikelsystems. Das Foramen *Magendi* war durch meningeale Verklebungen verschlossen. Bei der Jodprobe zeigte sich, daß der Verschluß in den meisten Fällen relativ war und nach der ersten Jodinjektion fast ganz zurückging. Doch sind die Fälle mit Stauungssymptomen neben Parkinsonismus Ausnahmen und *Klauber* selbst glaubt nicht, wie *Stern* berichtet, daß diese Befunde eine Bedeutung für die Pathogenese der Folgeerscheinungen der Encephalitis epidemica gewinnen können.

Economo fand in einem Gehirn neben alten encephalitischen auch ganz frische entzündliche Herde und glaubte hieraus den Schluß ziehen zu dürfen, das encephalitische Virus könne Jahre lang im Zentralnervensystem sich aufhalten und neue Krankheitsschübe hervorrufen; doch blieb dieser Befund vereinzelt. — Außer *Economo* stehen ferner

auf der Seite von *Spatz Spielmeyer, Steiner, H. G. Creutzfeld* und *Hohmann* aus der Schule *Marburgs.* In ihren Ausführungen dürfte aber nichts Neues oder Entscheidendes für die betr. Kontroversen zu finden sein.

Chronischer Prozeß.

Zur gleichen Zeit wie *Spatz* untersuchte *A. Jakob* mehrere Fälle von postencephalitischem Parkinsonismus. Er fand ganz ähnliche Veränderungen. Aber auch er kommt durch die erheblichen Veränderungen in der Substantia nigra zu dem Schluß, daß diesen eine ganz wesentliche Bedeutung für die Auslösung der Haupterscheinungen des parkinsonistischen Symptomenkomplexes zukommt, obwohl er auch, in einem Fall besonders ausgeprägt, neben den Substantia nigra-Veränderungen eine schwere Erkrankung im Pallidum und Striatum fand. Doch ist er im Gegensatz zu *Spatz* der Ansicht, daß es sich keineswegs um reine Narbenzustände handelt, sondern um fortschreitende selbständige Degeneration grauer Kerngebiete, wobei es nicht ausgeschlossen, sogar wahrscheinlich ist, daß die ursprüngliche akute Infektion mit ihren in diesen Kerngebieten als den gegebenen Prädilektionsstellen gesetzten Veränderungen den Anstoß zu den progressiven Kerndegenerationen abgeben. Der fortschreitende Parenchymprozeß spricht seiner Ansicht nach im Einklang mit positiven Impferfolgen für ein weiteres Fortwirken des Encephalitis-Virus in diesen Kerngebieten. Die tiefere Begründung, weshalb es in den einzelnen Fällen zu der progredienten „Met"-encephalitis kommt, könne heute noch nicht gegeben werden. Es läge nahe, hier an Parallelen zur Paralyse zu denken und das Verhältnis von Virus zu der Reaktionskraft des Organismus in den Vordergrund zu stellen. Auch *Meggendorfer* glaubte auf Grund anamnestischer und genealogischer Erhebungen, daß in vielen Fällen eine gewisse Anfälligkeit des Gehirns deutlich wird.

Die Untersuchungen *Wilckens,* eines Schülers von *Jakob,* ergaben im wesentlichen dieselben Resultate. Die äußerst lebhafte Abbautätigkeit der Gliazellen, die schweren Ganglienzellveränderungen, inmitten dieser noch im Gange befindlichen Gliareaktion beweisen ihm, daß sich hier noch ein lebendiger Prozeß abspielt.

Spatz erkennt die anatomischen Befunde *Jakobs* vollkommen an, deutet sie eben nur, wie oben schon dargelegt wurde, als einfache Rest-

erscheinungen und ist der Ansicht, daß nichts zu finden sei, was die Annahme einer progressiven Parenchymdegeneration rechtfertigen könne. Wenn man aber mit *Jakob* einen progressiven Prozeß annimmt, so ist noch keineswegs bewiesen, daß der Prozeßanlaß die Wirkung eines noch vorhandenen Virus ist, sondern es könnte auch, wie jetzt näher auszuführen sein wird, eine toxische Schädigung, die außerhalb des Gehirns entsteht, mit im Spiele sein, wie *Stern* u. a. Autoren es meinen, oder aber es wäre an einen automatischen, auf Abnützung beruhenden Zellaufbrauch, eine Abiotrophie, wie *Pette* und *Bing* es meinen, zu denken.

A) Viruswirkung und extracerebrale Toxikose.

Stern ist der Ansicht, daß eine reine Viruswirkung deshalb nicht in Frage komme, weil dann nicht zu erklären wäre, warum Gebiete, die im akuten Stadium stark befallen sind, keine chronischen Degenerationserscheinungen zeigen und warum der Degenerationsprozeß ein so verhältnismäßig scharf begrenzter ist. *Stern* ging dann im Anfang seiner Ueberlegungen weiter davon aus, daß gerade das phylogenetisch alte Pallidum bei verschiedenen Toxikosen besonders leidet wie z. B. bei Kohlenoxyd- und Manganvergiftung und daß ein Zusammenhang zwischen Linsenkernerweichung und Lebererkrankung besteht, wenn auch nur so, daß beide Organe von einer gemeinsamen, vielleicht von dem Darm ausgehenden toxischen Wirkung geschädigt werden. Dazu kamen noch die Untersuchungen von *Rosenthal* und *Fuchs* über die Guanidinencephalopathie und die von *Fuchs* zuerst betonten Wirkungen bei teilweiser Umschaltung der Leber durch die *Eck*sche Fistel, von denen man aber heute weiß, daß sie sich über den Linsenkern hinaus ausdehnen. Bezüglich der Möglichkeit einer Entstehung durch ein Virus allein jedoch waren die Untersuchungsergebnisse folgende: Erst in zwei Fällen *(Harvier-Levaditi und Netter, Cesari und Durand)* ist nach 6- bezw. 15monatlicher Dauer ein aktives Virus im Hirn festzustellen gewesen. Das berechtigt natürlich keineswegs zu der Annahme, daß es eine konstante Tatsache ist, und schließt auch nicht die Wirkung anderer Noxen aus. Es lang nun ziemlich nahe, auch an Leberstoffwechselstörungen zu denken, die *F. H. Lewy* und *Dresel* bei der *Wilson*schen Krankheit und Paralysis agitans festgestellt hatten. *F. Stern* untersuchte mit *Meyer-Bisch* zusammen 11 Fälle von chronischer progressiver Encephalitis, die eine Urobilinurie ergaben, die weit über

die physiologische Schwankungsbreite hinausging. Unter Lävulosebelastung zeigten 5 von 6 Fällen ein pathologisches Verhalten. Ausnahmslos stieg nach Lävuloseaufnahme die Urobilinurie für kürzere oder längere Zeit. Bei 4 von diesen 5 Fällen war im Urin z. T. für mehrere Tage, mindestens aber für 24 Stunden, eine deutliche Reduktion nachzuweisen; ferner war in 4 von 5 Fällen auch der Blutzucker erhöht, von 0,146 bis 0,180, und stieg in einem Fall sogar nach Belastung mit 100 gr Dextrose auf 0,255. Die Autoren schließen hieraus, daß die per os verabreichte Lävulose abnorm lange Zeit im Blut kreist, außerdem die Lävulose als Reiz wirken zu können scheint, da unter ihrem Einfluß eine vermehrte Ausscheidung anderer reduzierender Substanzen erfolgte; hiermit stehe dann auch im Einklang, daß in allen Fällen die vorher vorhandene Urobilinurie gesteigert wurde. Auch die Untersuchungen der Schwefelausscheidung ergaben bei 4 Fällen eine deutliche prozentuale, einmal über 50 % betragende Steigerung des Neutralschwefels. Zweimal trat nach Lävulosebelastung eine weitere Steigerung ein, vielleicht durch Beeinflussung des Eiweißabbaues durch eiweißfreie Belastung.

Diese Ergebnisse haben in dem positiven Ausfall weiterer Untersuchungen Bestätigungen gefunden.

Es sind in der Literatur auch mehrere Fälle von Lebercirrhose bei chronischer Encephalitis beschrieben worden (*Westphal* und *Sioli*, *Holzer*, *Kleine* und *Rossi*), bei denen man keine andere Erklärung für die Aetiologie der Cirrhose fand. *Runge* und *Hagemann* finden bei dem akinetisch-hypertonischen Syndrom nach Encephalitis epidemica bei der Untersuchung von 22 Fällen — und zwar 15 Spätfällen und 7 frischen — weitaus in der Mehrzahl Anhaltspunkte für eine Leberfunktionsstörung. Es war dann am nächstliegendsten, die Leberstörungen als eine einfache Folge der Läsion stoffwechselregulierender Zentren im Gehirn aufzufassen, was *Lotmar* auch für die einzige mögliche Deutung hält. Die Möglichkeit einer cerebralen Urobilinurie darf auch nach *Stern* keineswegs als ausgeschlossen betrachtet werden, da man weiß, daß auch z. B. der Zuckerstoffwechsel, soweit er von der Leber reguliert wird, abhängig ist von sympathischen und parasympathischen Nervenerregungen, die ihre Zentren im vegetativen Hirn haben. *F. H. Lewy* habe gezeigt, daß Läsionen im Höhlengrau oder sogar im Striatum zu Störungen im Zuckerstoffwechsel führen können.

Weltmann führt aus, daß als ein Fingerzeig für die Beziehungen, die zwischen Nervensystem und Leberparenchym bestehen, die Urobilinurie zu werten sei, die wie *Bergmann* als erster feststellen konnte, häufig bei frischen Hemiplegien angetroffen wird. *Fischler* bringt diese Urobilinurie mit einer Herabsetzung der Erregbarkeit der Zentren der Medulla oblongata und dem daraus resultierenden Sauerstoffmangel in Zusammenhang, für den die Leber besonders empfindlich sein soll. Untersuchungen von *Kreidl* und *Karplus* haben die Existenz vegetativer Leberzentren im Gehirn wahrscheinlich gemacht. Die zerebrale Urobilinurie wäre dann in gewissem Sinne der zerebralen Albuminurie und Glykosurie an die Seite zu stellen. *Stern* dagegen ist trotzdem der Ansicht, daß das Auftreten der Leberfunktionsstörungen bei der Encephalitis epidemica bereits im pseudoneurasthenischen Stadium und die Befunde von schwerer Lebercirrhose eher auf eine toxisch oder infektiös bedingte Leberschädigung, als auf eine sekundäre Schädigung von Hirnzentren zurückzuführen ist.

Weltmann hält ferner für ein Zeichen inniger Beziehungen zwischen Hirn und Leber die *Wilson*sche Krankheit und die mit ihr wahrscheinlich wesensgleiche *Westphal-Strümpell*sche Pseudosklerose. Die Art des Zusammenhangs konnte, so sagt *Weltmann*, weder durch Kombination noch durch Experimente erklärt werden. Er kommt dann durch weitere Ueberlegungen zu dem Schluß, daß es begreiflich erscheine, wenn man ein vollkommen unabhängiges Erkranktsein von Gehirn und Leber annähme, da diese schon primordial in ihrer Architektur, zumindest aber in ihrer vitalen Resistenz oder ihrem Reaktionstypus verändert seien. — Als das Zeichen einer anormalen Konstitution faßt *Weltmann* den bekannten Hornhautring auf. — Die Zellen der beiden Organe entsprechen den Anforderungen des Lebens nicht und erkranken unter physiologischen Bedingungen. Wir hätten dann eine Abnützungskrankheit im Sinne *Edingers* und ein Analogon zur Auffassung *Pettes* und *Bings* über die Entstehung der Folgeerscheinungen der Encephalitis epidemica und wir wären vielleicht berechtigt, auch hier die Leberstörungen, deren Tatsache man doch nicht außer acht lassen kann, ebenfalls als die Folge eines Zellaufbrauchs aufzufassen.

Einen ganz besonderen Wert legen noch *Ottonello, Schargorodsky* und *Scheimann* den Funktionsstörungen der Leber zu. Ottonello hat

bei der Untersuchung von 15 Fällen von postencephalitischem Parkinson in 8 Fällen die Leber vergrößert gefunden und in einem verkleinert, Urobilinurie in 6 Fällen, auch in 6 Fällen Vermehrung der reduzierenden Substanzen, in einem Fall Glukosurie, ferner noch eine Reihe anderer Störungen, die auf eine Leberstörung schließen lassen. Er ist der Ansicht, daß sich allmählich unter dem Einfluß der akuten Encephalitis eine Dysfunktion der Leber entwickelt, deren Folgen wie auf andere Organe auch auf das Gehirn Einfluß haben; im Gehirn finden sich aber noch entzündliche, wenn auch in Regression begriffene Vorgänge. Die pathologischen Stoffwechselstörungen hemmen die Heilvorgänge und bieten die besten Bedingungen für den Fortschritt der Entzündung oder den degenerativen Zerfall. Umgekehrt können Störungen des vegetativen Nervensystems zu Störungen der Ernährung und Aktivität der Leber führen, denen trophische Störungen folgen. Bei dieser Darlegung wäre das Vorhandensein eines Virus entbehrlich.

Mourgue dagegen betont die Bedeutung etwaiger Leberfunktionsstörungen in der Entstehung der chronischen Encephalitis darum, weil in der Leber nach den Ausführungen von *Crile* ein starkes Reservoir für das Gehirn ist, dessen Störung für den Hirnstoffwechsel nicht belanglos sein könne.

Anders ist wiederum die Auffassung *Wimmers*. Seiner Ansicht nach wirken die abnormen Stoffwechselprodukte gleichzeitig auf das noch anwesende Virus und das Nervengewebe z. B. in der Weise, daß die Gewebsreaktion allmählich im histopathologischen Bilde von einer mehr toxisch-chemischen Degeneration des ektodermalen Hirngewebes überschattet werde. Die Veränderungen sind ganz ursprünglich auf die lokale Wirkung des Encephalitis-Virus zurückzuführen; daneben aber spielen die Stoffwechselstörungen eine nicht ganz unbedeutende Rolle.

Dieser Auffassung schließt sich *Stern* weitgehend an. Auch er ist der Ansicht, daß im akuten Stadium durch lokale Viruswirkung bestimmte Hirnpartien lädiert werden, daß der lokale Stoffwechsel für dauernd gestört ist; hier kann das Virus lebend und pathophor, wenn auch geringer virulent erhalten bleiben, aus Gründen, die für uns noch unbekannt sind. „Es liegen manche Anhaltspunkte dafür vor, daß die chronische Viruswirkung auf das Hirngewebe unterstützt wird durch eine allgemeine Stoffwechselstörung, von der wir eine Komponente,

nämlich die Leberstörung, einigermaßen fassen können." Wahrscheinlich, so glaubt *Stern*, sind auch die scheinnervösen, oft jahrelangen Störungen, ohne daß bezw. bevor sich Herdläsionen entwickeln, mit auf den Einfluß dieser Stoffwechselstörungen zurückführbar. Im Laufe der Zeit fallen nun besonders vulnerable Teile des Gehirns einem weiteren Zerfall anheim, und es entsteht die amyostatische Encephalitis. Weiter meint er, wäre es an und für sich möglich, daß das Virus allein den Abbau bewirkt dadurch, daß die bekannten, meist befallenen Hirnpartien infolge Besonderheiten des Chemismus dem Virus die Möglichkeit zum Festsetzen und Anpassen geben. Doch die empirische Feststellung der Leberstörung, sowie überhaupt das ganze neurasthenische Stadium sprechen für die Mitwirkungen pathologischer Stoffwechselvorgänge.

B) Abiotrophie.

Daß aber das Auftreten einer besonderen exogenen toxischen Schädlichkeit, welchen Ursprungs sie auch sein mag, nicht notwendig ist, um die Zellen zu zerstören, behaupten, wie schon erwähnt, *Pette* und *Bing*.

1924 berichtet *Pette* von 2 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus, bei denen er die Hauptveränderungen in der Substantia nigra und zwar in der Zona compacta fand. In einem Fall stellte er auch im Pallidum und Thalamus Schädigung und Ausfall von Parenchymzellen fest; das gesamte Grau um den linken Ventrikel war einbezogen. Hinter den rein degenerativen Vorgängen traten die infiltrativen vollkommen zurück. Aus den Befunden zog *Pette* den Schluß, daß es sich anatomisch keineswegs um einen reinen Narbenzustand handelt, sondern um einen Prozeß. Da sich nun überhaupt keine richtigen Entzündungsprodukte vorfanden, wie bei anderen, auch chronischen Infektionskrankheiten, wäre es gesucht — sagt *Pette* — wollte man hier noch lebende Erreger an irgendeiner Stelle des Zentralnervensystems als das wirksame Agens annehmen. 1921 wollten *Levaditi* und *Harvier* durch Verimpfung von spätencephalitischem Liquor auf Kaninchen den Erreger bewiesen haben. Das konnte aber durch Versuche von anderer Seite nie bestätigt werden. Auch läßt das klinische Bild nicht auf eine Entzündung schließen. Ferner hält *Pette* auch die Einwirkung eines extracerebralen Toxins, eine bedeutsame Wechselbeziehung zwischen Leber und Gehirn für unwahrscheinlich und ist der Ansicht, daß man überhaupt mit

Hilfe der bis jetzt zur Verfügung stehenden Methoden nichts Entscheidendes über die Ergebnisse der Leberfunktionsprüfungen aussagen dürfe.

Pette setzt nun ferner die echte Paralysis agitans, bei der sich vorwiegend degenerative Prozesse im Striatum und Pallidum abspielen, in Analogie zum postencephalitischen Parkinsonismus, der besonders durch die Veränderungen in der Substantia nigra gekennzeichnet ist. Da aber nach den Untersuchungen von *Spatz* die Substantia nigra und das Pallidum phylogenetisch und ontogenetisch auf das engste zusammengehören, so läge es nahe, daß die beiden Krankheitsbilder, die anatomisch durch den gleichen Degenerationsprozeß mit besonderer Betonung des Sitzes in je einem dieser Zentren gekennzeichnet sind, auch in ihrer Pathogenese weitgehendst übereinstimmen. Wir finden bei der Paralysis agitans eine Zellentartung; ob durch vorzeitigen Verbrauch oder durch endokrine Stoffwechselstörungen ist in unserem Zusammenhang unbedeutend. Die wichtige Tatsache ist, daß einmal insuffizient gewordene Zellen die Tendenz in sich tragen, allmählich weiter zugrunde zu gehen. Bei der Encephalitis epidemica sind die Zellen durch die akute Infektion schwer geschädigt. Nach deren Abklingen erholen sich die Zellen nur für kurze Zeit und der endogene Aufbrauch im Sinne *Edingers* setzt ein.

Es gibt nach *Edinger* 3 Bedingungen, unter denen ein Zellaufbruch entsteht: 1. durch abnorm hohe Anforderungen; Beispiel: Neuritiden. 2. dadurch, daß bei Zellschädigungen für die normale Funktion nicht genügend Ersatz geschaffen werden kann. Ursache der Schädigungen sind Gifte, Toxine u. a.; Beispiele: Tabes, kombinierte Systemerkrankungen, Paralyse. 3. dadurch, daß einzelne Bahnen von vorneherein nicht stark genug angelegt sind, um auf die Dauer die normale Funktion zu ertragen; Beispiele: Die hereditären Nervenkrankheiten, die kombinierten Strangsklerosen, die spastische Paralyse u. a.

In unserem Fall darf wohl die zweite Bedingung als gegeben angenommen werden. Das schädigende Agens ist das Virus oder sein Toxin im akuten oder vielleicht auch im chronischen Stadium. Die Zelle kann den genügenden Ersatz nicht mehr schaffen und der Aufbrauch setzt ein.

In den seltenen Fällen, in denen sich der Parkinsonismus durch Zurückgehen der Gefäßinfiltrate wieder zurückbildet, muß es sich um eine mechanische Wiederertüchtigung der Zelle handeln, und in den Fällen, in denen trotz schweren akuten Stadiums keine postencephalitischen Folgeerscheinungen eintreten, sind wahrscheinlich andere Zellgruppen in anderen Hirnregionen besonders betroffen.

Auch *Bing* neigt, wie er selbst erwähnt, zu der Auffassung, daß die initiale Läsion eine so intensive Schädigung der in Frage kommenden Systeme bewirkt hat, daß diese dem Aufbrauch (im Sinne *Edingers)* und damit dem fortschreitenden Untergange anheimfallen.

F. Stern macht gegen diese Anschauung den Einwand, daß sie nicht erklärt, wieso denn eine chronische Encephalitis weiterschreiten kann, wenn der Patient völlig ruht. Dieser ideale Ruhezustand wird aber kaum für längere Zeit zu erreichen sein; und die Zellen sind wahrscheinlich außerdem so ergriffen, daß sie auch keinen Ersatz mehr schaffen können für ihren wenn auch nur geringen Stoffwechselumsatz im relativen Ruhezustand. Ferner hält *Stern* die *Pette*sche Theorie für unwahrscheinlich, da sie die Nigrazerstörung als einziges Korrelat des Parkinsonismus auffaßt und findet es geradezu unstatthaft, die Paralysis agitans, eine senile Aufbrauchkrankheit, auf eine Stufe mit einer einer akuten Infektionskrankheit folgenden Erkrankung zu stellen, nur weil vielleicht gewisse topische verwandschaftliche Beziehungen bestehen. Ferner sei man auch durch häufiges Fehlen von Entzündungserscheinungen nicht berechtigt, einen durch ein Virus bedingten Prozeß abzulehnen. Bei der Herpesencephalitis z. B. fände man auch unter der zeitweisen Einwirkung einer virusartigen Noxe zuweilen Entzündungen, zuweilen aber auch Erkrankungen ohne ein entzündliches Element. Auch könne man die mögliche Besserung chronischer Encephalitiden nach Behandlung nicht mit einer abiotrophischen Dauerschädigung in Einklang bringen.

Nach diesen Ausführungen läßt sich wohl feststellen, daß die verschiedenen Theorien nicht gut miteinander in Einklang zu bringen sind, daß aber für jede von ihnen gute Gründe angeführt werden können. Die Frage ist also im heutigen Moment nicht eindeutig zu klären. Vielleicht ist es nun an dieser Stelle interessant, sich an eine ähnliche

Fragestellung bei der Pathogenese der Tabes zu erinnern. Auch hier ist nur der Zusammenhang mit einer früheren Syphilis sicher feststehend. Auch hier sind die anatomischen Veränderungen verschieden von den akuten syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Nach der Ansicht *Strümpells* könnte die Tabes durch gewisse Toxine hervorgerufen werden, die im Körper durch die Einwirkung der syphilitischen Infektion entstehen. Derartige Toxine könnten danach auf bestimmte Fasersysteme degenerierend einwirken. Dies entspräche also dem Wesen einer Nachkrankheit, wäre eine metasyphilitische Erkrankung des Nervensystems. *Strümpell* selbst gibt aber zu, daß diese Hypothese nicht völlig befriedigt. So spricht das stetige Fortschreiten der meisten Tabeserkrankungen dagegen. Es wäre auch hier mit der Möglichkeit zu rechnen, daß durch angenommene Toxine zunächst nur eine Schädigung der betr. Fasersysteme bewirkt wird, daß aber eine völlige Abiotrophie und Funktionsaufhebung erst allmählich durch die mit der normalen Tätigkeit der Nervenelemente verbundene Abnutzung eintritt.

Wenn also auch bei dieser Krankheit, deren Symptome ja viel länger bekannt sind, eine völlige Klärung nicht erreicht ist, so scheint es mir auch bei dem von mir behandelten Fragenkomplex nicht weiter verwunderlich, wenn eine endgültige Entscheidung der Zukunft vorbehalten bleiben muß.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Bing für die freundliche Ueberlassung des Themas besonderen Dank zu sagen.

Literatur-Verzeichnis

Achard P.: L'Encéphalite léthargique. Paris: J. B. Baillère 1921.

Bing R.: Zur Frage des „Parkinsonismus" als Folgezustand der Encephalitis lethargica. Schweiz. med. Wschr. Jg. 51, Nr. 1, S. 4/7, 1921.

Bonhoeffer: Deutsche Med. Wo., Jg. 49/1923, S. 1385.

Creutzfeld H. G.: Bericht über 12 histologisch untersuchte Fälle von Encephalitis epidemica. Ref. Z. Neur. 21, 1920.

do. Zur Anatomie und Lokalisation der Spätencephalitis. Dtsch. Zschr. für Nervenheilk. 81, 1924.

Economo: Encephalitis lethargica. Wien. kl. Wo. 1917.

do. Ein Fall v. chronisch schubweise verlaufender Encephalitis lethargica. Mü. med. Wo. 1919, Bd. 46.

do. Encephalitis lethargica. Neue Deutsche Klinik III. 1929.

do. Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung. Berlin-Wien 1929.

Edinger L.: Eine neue Theorie über die Ursache einiger Nervenkrankheiten. Volkmanns Sammlg. klinischer Vorträge, Leipzig 1894.

do. Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems. Dtsche. med. Wo. 1904, Nr. 45, 49, 52; 1905, Nr. 1, 4.

Foix M. C.: Les lésions anatomiques de la maladie de Parkinson. Revue neur. 37, S. 593, 1921.

Goldstein K.: Ueber anatomische Veränderungen (Atrophie der Substantia nigra) bei postencephalitischem Parkinsonismus. 1922. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 76, S. 627/632.

do. Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns. Im Handbuch der Inneren Medizin v. Bergmann, Mohr-Staehelin, Bd. V, 1, Berl. J. Springer 1925.

Harvier-Levaditi et Nicolau: Preuves de l'existence de porteurs sains de virus de l'encéphalite épidemique. Presse méd. Jg. 29, Nr. 52, S. 518, 1921.

Hohmann C. B.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über den encephalitischen Parkinsonismus. Arb. neur. Inst. Wien 27, S. 1/44, 1925.

Holzer W.:	Der amyostatische Symptomenkomplex bei Encephalitis epidemica. Berl. klin. Wo. 1921.
do.	Die Glianarbe im Nach- u. Zwischenhirn nach Encephalitis epidemica. Z. Neur. 104, S. 503—513, 1926.
Jakob A.:	Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin, J. Springer 1923.
Kirschbaum W.:	Ueber den Einfluß schwerer Leberschädigungen auf das Zentralnervensystem. Zschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 77, H. 5, und Bd. 78, H. 4.
Klauber:	Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 97.
Kleine:	Vers. der Frankft. Neurol. u. Psychiater. Ref. Ztbl. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1923, Nr. 33, S. 139.
Lewy F. H. und Dressel:	Widal'sche Leberfunktionsprüfung b. Paralysis agitans-Kranken. Ztschr. f. d. ges. exper. Medizin 1926.
Lhermitte J. u. Cornil:	Recherches anatomiques sur la maladie de Parkinson. Rev. Neur. 37, S. 587, 1921.
Lucksch F. u. Spatz H.:	Die Veränderungen im Zentralnervensystem bei Parkinsonismus in den Spätstadien der Encephalitis epidemica. Mü. med. Wo. 1923, Nr. 40.
Meggendorfer:	Chronische Encephalitis lethargica. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 75, H. 1/2, 1922.
Meyer-Bisch u. E. Stern:	Ueber Leberfunktionsstörungen b. epidemischer Encephalitis. Ztschr. f. innere Med. Bd. 96.
Mourgue:	Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych. 1922, IX. Nr. 2.
Netter A., E. Cesari u. H. Durand:	Démonstration de l'activité du virus de l'encéphalite dans les centres nerveux 15 mois après le début. . . . Cpt. rend. des séances de la Soc. de biol. Bd. 84, Nr. 17, S. 854/855, 1921.
Ottonello:	Funcionalita epatica nel parkinsonismo post encephalitico. Diagnosi 1924, Jg. 4.
Pette H.:	Med. Klinik 1922, Nr. 2, S. 41.
do.	Die epidemische Encephalitis in ihren Folgezuständen. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 76, S. 1, 1923.
do.	Zur patholog. Anatomie d. Encephalitis-Folgezustände. Ref. Zbl. f. d. ges. Neur. und Psych. 38. 1924.

Pette H.: Klinische und anatomische Betrachtungen zur Pathogenese der Folgezustände nach Encephalitis epidemica. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. Nr. 87, 1925.

Rosenthal u. A. Fuchs: Experimentelle Encephalitis. Wiener med. W. 1921, Nr. 16.

Rossi: Note cliniche sull' encefalite con speciale riguardo ai sintomi del periodo tardivo. Riv. di patol. nerv. e. ment. Bd. 27, H. 1/4, 1922.

Runge u. Hagemann: Ueber Leberfunktionsstörungen beim akinetisch-hypertonischen Syndrom der Encephalitis epidemica. Arch. f. Psych. 72, S. 114.

Souques: Des syndrômes parkinsonniens consécutifs à l'encéphalite létharg. ou epidémique. Rev. neurol. 37, 1921, S. 178.

Spatz: Die Substantia nigra u. das extrapyramidal-motorische System. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde 77, 1923.

do. Zur Pathophysiologie des extrapyramidalen Systems, bes. b. d. Encephalitis epidemica. Ref. klin. Wo. 1924.

do. Zur Pathogenese und Pathophysiologie der Encephalitis epidemica. Zbl. f. d. ges. Neur. und Psych. 40, S. 120, 1925.

do. Spezielle Pathol. Anatomie d. Encephalitis epidemica. In Bumkes Handb. d. Geisteskrankheiten Bd. 11. Berlin, J. Springer 1930.

Spielmeyer: Histopathologie des Nervensystems I. Springer, Berlin 1922.

Stern F.: Epidemische Encephalitis; in Th. Brugsch: Ergebnisse der gesamten Medizin VIII, S. 11.

do. Pathogenetische Probleme d. Encephalitis epidemica. Klin. Wo. 1923, S. 433.

do. Die epidemische Encephalitis. Berl., J. Springer, 1928.

Steiner G.: Was lehrt uns die Encephalitis epidemica? Jahreskurse f. ärztliche Fortbildg., Lehmann, München, Mai 1927, S. 5/29.

Stertz: Encephalitis ep. und Lokalisation psych. Störungen. Arch. f. Psych. und Nerv. 72/76. Bd., S. 288—302. 1925.

Strümpell: In Strümpell-Seyfarth: Lehrb. der spez. Pathologie u. Therapie der inneren Krankheiten. 27. Aufl. Bd. 2, Krankheiten des Nervensystems. 1930.

Trétjakoff: Contrib. à l'étude de l'anat.-path. du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson. Thèse de Paris 1919.

do. und Bremer: Encephalite léthargique avec syndromes parkinsonniens etc. Rev. Neurol. 1920, Nr. 7, S. 772.

Vogt C. und O.: Zur Lehre der Erkrankung des striären Systems. Journ. f. Psychol. und Neurol. 1920, S. 25, III. Erg.-Heft.

Weltmann: Die Beziehungen zwischen Leber und Nervensystem. Wiener med. Wo. 1927, Nr. 25.

Westphal A. und Sioli: Klinischer u. anatomischer Beitrag zur Lehre von der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose (Wilsonschen Krankheit), insbes. über Beziehungen derselben zur Encephalitis epidemica. Arch. f. Psychiatrie 66. 1922.

Wilckens H. A.: Zur pathologischen Anatomie der Metencephalitis chronica mit psychischen Störungen. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 99. 1925.

Wimmer: Chronic epidemic encephalitis. Kopenhagen, Levin und Mongiguard, 1924.

do. Further studies upon chronic epidemic encephalitis. S. 1—173. Kopenhagen 1929.